





# PRODUCTION OF CEPHALOSPORIN DERIVATIVE

**Patent number:** JP54095589 (A)  
**Publication date:** 1979-07-28  
**Inventor(s):** FUKUMURA MASATAKA; TOHIKI HISAO  
**Applicant(s):** SUMITOMO CHEMICAL CO  
**Classification:**  
**- international:** C07D501/00; C07D 501/02; C07D501/24; C07D501 /36; A61K31/545; C07D501/00; A 61K; C07D; A61K31/545; (IPC1-7): C07D501/02  
**- european:**  
**Application number:** JP19770160339 19771230  
**Priority number(s):** JP19770160339 19771230

## Also published as:

 MX5389 (E)  
 IT1109398 (B)  
 ES476196 (A1)  
 CA1101840 (A1)

## Abstract of JP 54095589 (A)

**PURPOSE:**Cephatrizine, an antibiotic, is dissolved in acidic 1,2-propylene glycol under anhydrous conditions, then neutralized to crystallize out as nontoxic solvate with glycol in pure state and high yield.  
**CONSTITUTION:**7-[D-alpha-amino-alpha-(p-hydroxyphenyl)acetamide]-3-(1,2,3-triazole-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid (cephatrizine) or its solvate is dissolved in 1,2-propylene glycol acidified with a nontoxic acid under substantially anhydrous conditions, then neutralized to separate a solvation adduct of cephatrizine and 1,2- propylene glycol as crystals. **EFFECT:**The operation under substantially anhydrous conditions helps the easy dissolution of cephatrizine into 1,2-propylene glycol, thus giving high-purity nontoxic crystals in high yield.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑩日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—95589

⑬Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 D 501/02

識別記号 ⑭日本分類  
16 E 61

庁内整理番号 ⑮公開 昭和54年(1979)7月28日  
6365—4C

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑯セファロスポリン化合物の製造方法

⑰発明者 戸引久雄

神戸市垂水区伊川谷町有瀬1157

番地 11—401号

⑱特 願 昭52—160339

⑲出 願 昭52(1977)12月30日

⑳発明者 福村正孝

宝塚市光ガ丘2丁目7番15号

㉑出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

㉒代 理 人 弁理士 木村勝哉 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

セファロスポリン化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

7—〔D—α—アミノ—α—(p—ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕—3—(1, 2, 3—トリアゾール—5—イルチオメチル)—3—セフェム—4—カルボン酸またはその溶媒和物を実質無水条件下、酸性1, 2—プロピレングリコールに溶解し、しかるのちにこれを中和することにより、7—〔D—α—アミノ—α—(p—ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕—3—(1, 2, 3—トリアゾール—5—イルチオメチル)—3—セフェム—4—カルボン酸の1, 2—プロピレングリコール溶媒和物を結晶として析出させる方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗生物質である7—〔D—α—アミノ—α—(p—ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕—3—(1, 2, 3—トリアゾール—5—

イルチオメチル)—3—セフェム—4—カルボン酸の1, 2—プロピレングリコール溶媒和物の製造方法に関するものである。

さらに詳しくは7—〔D—α—アミノ—α—(p—ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕—3—(1, 2, 3—トリアゾール—5—イルチオメチル)—3—セフェム—4—カルボン酸またはその溶媒和物を実質無水条件下、酸性1, 2—プロピレングリコールに溶解し、しかるのちにこれを中和することにより、7—〔D—α—アミノ—α—(p—ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕—3—(1, 2, 3—トリアゾール—5—イルチオメチル)—3—セフェム—4—カルボン酸の1, 2—プロピレングリコール溶媒和物を結晶として析出させる方法に関する。

7—〔D—α—アミノ—α—(p—ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕—3—(1, 2, 3—トリアゾール—5—イルチオメチル)—3—セフェム—4—カルボン酸はセファトリジンとも称され、その製造方法は特開昭49—3/689

号公報、および特開昭47-94696号公報に開示されている。これらの特許に記載されている本化合物は、無定型品あるいは結晶性メタノール溶媒和物であり、不純物の混入あるいはメタノールの毒性の為に医薬品として使用することは困難である。

また、本化合物の無定型品あるいは結晶性メタノール溶媒和物を非毒性の、2-プロピレングリコール溶媒和物に導く方法が、特開昭50-105813号公報に開示されている。本特許には、結晶性、2-プロピレングリコール溶媒和物の製法として以下の2つの方法が記載されている。

1) 7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物を酸性条件下、水性の、2-プロピレングリコールに溶解し、次にこの溶液を中和することにより結晶性の、2-プロピ

2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の、2-プロピレングリコール溶媒和物を得る方法を見出すことに成功した。

即ち、7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物は、それ自身、2-プロピレングリコールに対し、極めて難溶性であるが、これを酸性塩にすることにより、1,2-プロピレングリコールに容易に溶解すること、さらにこの溶液を中和することにより、7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の、2-プロピレングリコール溶媒和物が高収率で析出することを見出した。

これらの反応操作はいずれも実質無水条件下で行うことから、β-ラクタム環の加水分解反

特開昭54-95589(2)

レングリコール溶媒和物を得る方法。

2) 7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物をケトン官能基を有する水溶性の有機化合物よりなる水溶液に溶解し、この溶液を中和したのち、1,2-プロピレングリコールで希釈することにより、結晶性の、2-プロピレングリコール溶媒和物を得る方法。

しかしながら、これらの方法はいずれも水性溶媒中、強い酸性条件において短時間に煩雑な操作を必要とするが、しばしば均一溶液を得るのに時間がかかり、その結果、原料の分解をまねき、工業的に十分満足のいく方法とはいえない。

本発明者等はこれらの問題点を解決する為に鋭意検討の結果、極めて簡便に、高収率かつ高純度の7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,

応等の好ましくない副反応を抑えることが可能であり、得られる結晶は極めて高純度である。

7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸またはその溶媒和物は、それ自身、実質無水の、2-プロピレングリコールに対し、極めて難溶性であるが、これに酸を加えることにより、容易に粘稠な均一溶液が得られる。

一般に7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の酸性塩はこれを単離する必要はないが、これを単離したのち、1,2-プロピレングリコールに溶解してもよい。酸性、2-プロピレングリコールを得る為に使用される酸としては、塩酸ガス、硫酸、硝酸、およびこれらの酸を操作中に発生するものとして、トリメチルシリクロライド、

三塩化磷、塩化チオニル等が挙げられるが、操作の簡便さから、塩酸ガスが特に好ましい。

7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の溶媒和物とは、水和物あるいは有機溶媒和物を意味するが、この水和物は、前述の特開昭49-3/489号公報および特開昭49-94696号公報に開示されているごとく、無定型品でもよいし、あるいは特開昭51-1627号公報に開示されているセスキ水和物、モノ水和物であってもよい。また、有機溶媒和物としては、一般にメタノール溶媒和物が使用される。このようにして得られた均一溶液を有機塩基で中和することにより、目的とする7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸の1,2-プロピレングリコール溶媒和物が析出する。一般

に結晶の析出はゆるやかであり、必要ならば目的の1,2-プロピレングリコール溶媒和物を種として加えてもよい。ここで中和に使用する有機塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアミン、アンモニア等が挙げられる。これらの有機塩基による塩は一般に1,2-プロピレングリコールに極めて溶けやすく、目的とする結晶に混入することを防ぐことができる。

結晶と1,2-プロピレングリコール溶液との分離は通常戸過操作によって行なわれるが、1,2-プロピレングリコールはそれ自身、極めて粘稠であるので、戸過操作に先立って1,2-プロピレングリコールに可溶性溶媒を反応系内に加えると一層分離が容易になる。また、このような溶媒量の調整により、結晶中の1,2-プロピレングリコール含有量を調整することができる。ここで使用する溶媒としては、エタノール、アセトニトリル、アセトン、水等が挙げられる。

この様にして得られる1,2-プロピレングリコール溶媒和物は極めて安定な結晶体であって、これを水中に分散させた場合も、生物活性は損われず結晶性、均一分散性も失わずに、油状、塊状、粘着化も起らない。

以下実施例により本発明を具体的に説明する。  
実施例1

7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノメタノレート1.0grを室温にて乾燥した1%塩酸-1,2-プロピレングリコール溶液(w/v)8mlに溶解した。攪拌しながらピリジンを0.32mlを滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、ただちに無色結晶の析出が始まった。室温にて1時間攪拌した後、アセトニトリル100mlを加え、析出結晶を戸取した。これを40~50℃にて真空乾燥することにより、1,2-プロピレングリコールの溶媒和物1.02grが得ら

れた。この結晶はNMRより1モルの1,2-プロピレングリコールの結合物であることが確認された。

融点 189~190℃

#### 実施例2

7-[D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノハイドレート1.0grを室温にて乾燥した0.5%塩酸-1,2-プロピレングリコール溶液(w/v)14mlに溶解した。攪拌しながらピリジン0.3mlを滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、約1分後に無色結晶の析出が始まった。室温にて2時間攪拌したのち、アセトニトリル100mlを加え、析出結晶を戸取した。これを40~50℃にて真空乾燥することにより、1,2-プロピレングリコールの溶媒和物0.98grが得られた。この結晶はNMRより1モルの1,2-プロピレングリコールの結合物であること

が確認された。

#### 実施例 3

7-〔D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノメタノレート 1.0 gr を室温にて乾燥した 0.5% 塩酸-1,2-プロピレングリコール溶液 (w/v) 15 ml に溶解した。攪拌しながらトリエチルアミン 0.25 ml を滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、約 1 分後に無色結晶の析出が始まった。室温にて 2 時間攪拌したのち、アセトニトリル 100 ml を加え、実施例 2 と同様に処理した。1,2-プロピレングリコール溶媒和物 0.89 gr が得られた。この結晶は NMR より 1 モルの 1,2-プロピレングリコールの結合物であることが確認された。

#### 実施例 4

実施例 3 と同じ条件にて反応を行い、結晶析出後、アセトニトリルのかわりにエタノ-

特開昭54-95589(4)

ール 100 ml を加えて処理した。1,2-プロピレングリコール溶媒和物 0.77 gr が得られた。この結晶は NMR より 1 モルの 1,2-プロピレングリコールの結合物であることが確認された。

#### 実施例 5

7-〔D-α-アミノ-α-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕-3-(1,2,3-トリアゾール-5-イルチオメチル)-3-セフェム-4-カルボン酸モノメタノレート 0.50 gr を室温にて 1% 硫酸-1,2-プロピレングリコール溶液 (v/v) 4 ml に溶解した。攪拌しながらピリジン 0.35 ml を滴下すると、反応液の淡黄色は消失し、約 1 分後に無色結晶の析出が始まった。室温にて 1 時間攪拌したのち、アセトニトリル 50 ml を加え、析出結晶を回収した。これを 40~50°C にて真空乾燥することにより、1,2-プロピレングリコールの溶媒和物 0.52 g が得られた。この結晶は NMR より 1 モルの 1,2-プロピレングリコールの結合物であることが確認された。